

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-268874

(43) 公開日 平成8年(1996)10月15日

(51) Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 7/48			A 6 1 K 7/48	
9/08			9/08	M
38/00	ADA		39/395	D
			45/00	AED
39/395			37/00	ADA
審査請求 有 請求項の数23 OL (全 9 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願平8-72773	(71) 出願人	391023932 ロレアル LOREAL フランス国パリ, リュ ロワイヤル 14
(22) 出願日	平成8年(1996)3月27日	(72) 発明者	オリビエ・ドゥ・ラシャリエ フランス・75015・パリ・リュ・エドモ ン・ロジェ・6
(31) 優先権主張番号	95 03628	(72) 発明者	リオネル・ブリトン フランス・78000・ヴェルサイユ・リュ・ ドゥ・サトリ・14
(32) 優先日	1995年3月28日	(74) 代理人	弁理士 志賀 正武 (外2名)
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		

(54) 【発明の名称】 神経性由来の皮膚の赤みの治療におけるCGRPアンタゴニストの使用と該アンタゴニストを使

(57) 【要約】 用した組成物

【課題】 神経性由来の皮膚の赤み、特にしゅさおよび
離散性紅斑を治療するための組成物類を提供する。

【解決手段】 化粧品用、製薬用および／または皮膚病
用組成物類において、少なくとも1つのCGRPアンタ
ゴニストを使用する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 神経性由来の皮膚の赤みの治療用の、化粧品用、製薬用および／または皮膚病用組成物における、および／または該組成物を調製するための、少なくとも1つのCGRPアンタゴニストの使用。

【請求項2】 しゅさおよび／または離散性紅斑の治療用の、化粧品用、製薬用および／または皮膚病用組成物における、および／または該組成物を調製するための、少なくとも1つのCGRPアンタゴニストの使用。

【請求項3】 CGRPアンタゴニストが、CGRP 8-37および抗-CGRP抗体から選択される分子であることを特徴とする請求項1または2に記載の使用。

【請求項4】 CGRPアンタゴニストが、組成物の全重量に対して0.000001～10重量%の範囲内の量で使用されることを特徴とする請求項1ないし3のいずれか1項に記載の使用。

【請求項5】 CGRPアンタゴニストが、組成物の全重量に対して0.0001～5重量%の範囲内の量で使用されることを特徴とする請求項1ないし4のいずれか1項に記載の使用。

【請求項6】 組成物が、CGRP以外の神経ペプチドのアンタゴニスト類、炎症媒介アンタゴニスト類、抗菌剤類、駆虫剤類、抗真菌剤類、抗炎症剤類、止痒剤類、麻酔剤類、抗ウイルス剤類、角質溶解剤類、抗フリーラジカル剤類、抗脂漏剤類、抗フケ剤類、抗ざ瘡剤類、および／または皮膚の分化および／または増殖および／または色素沈着を調節する薬剤類から選択される少なくとも1つの薬剤を、さらに含有してなることを特徴とする請求項1ないし5のいずれか1項に記載の使用。

【請求項7】 組成物が、サブスタンスPアンタゴニスト、ヒスタミンアンタゴニスト、インターロイキン 1 アンタゴニストおよび／またはTNF α アンタゴニストの少なくとも1つを、さらに含有してなることを特徴とする請求項1ないし6のいずれか1項に記載の使用。

【請求項8】 アンタゴニストが、組成物の全重量に対して、0.0001～5重量%の範囲内の量で使用されることを特徴とする請求項7に記載の使用。

【請求項9】 組成物が、タンパク質またはタンパク質の加水分解物類、アミノ酸類、多価アルコール類、尿素、糖類および糖類誘導体類、ビタミン類、デンプン、植物抽出物、必須脂肪酸類、セラミド類、精油類およびヒドロキシ酸類から選択される少なくとも1つの活性剤を、さらに含有してなることを特徴とする請求項1ないし8のいずれか1項に記載の使用。

【請求項10】 組成物が、局所、注射または摂取適用に適した形態であることを特徴とする請求項1ないし9のいずれか1項に記載の使用。

【請求項11】 組成物が、水性、油性または水-アルコール溶液、油中水型エマルジョン、水中油型エマルジョン、マイクロエマルジョン、水性ゲル、無水ゲル、漿

液または小胞分散液類、マイクロカプセル類または微小粒子類であることを特徴とする請求項1ないし10のいずれか1項に記載の使用。

【請求項12】 化粧品的、製薬的および／または皮膚科学的に許容可能な媒体に、少なくとも1つのCGRPアンタゴニスト、および少なくとも1つの他の神経ペプチドのアンタゴニスト、および／または少なくとも1つの炎症媒介アンタゴニストを含有せしめてなる、皮膚の赤みを治療するための、化粧品用、製薬用、および／または皮膚病用組成物。

【請求項13】 CGRPアンタゴニストが、CGRP 8-37および抗-CGRP抗体から選択される分子であることを特徴とする請求項12に記載の組成物。

【請求項14】 CGRPアンタゴニストが、組成物の全重量に対して0.000001～10重量%の範囲内の量で使用されることを特徴とする請求項12または13に記載の組成物。

【請求項15】 CGRPアンタゴニストが、組成物の全重量に対して0.0001～5重量%の範囲内の量で使用されることを特徴とする請求項12ないし14のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項16】 CGRPアンタゴニスト以外の神経ペプチドのアンタゴニストが、サブスタンスPアンタゴニスト類から選択されてなることを特徴とする請求項12ないし15のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項17】 サブスタンスPアンタゴニストが、サブスタンスプレセプターアンタゴニストであることを特徴とする請求項16に記載の組成物。

【請求項18】 炎症媒介アンタゴニストが、ヒスタミンアンタゴニスト類、インターロイキン 1 アンタゴニスト類およびTNF α アンタゴニスト類から選択されることを特徴とする請求項12ないし17のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項19】 サブスタンスPアンタゴニストまたは炎症媒介アンタゴニストが、組成物の全重量に対して0.000001～5重量%の量で使用されることを特徴とする請求項12ないし18のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項20】 抗菌剤類、駆虫剤類、抗真菌剤類、抗炎症剤類、抗腐敗剤類、止痒剤類、麻酔剤類、抗ウイルス剤類、角質溶解剤類、抗フリーラジカル剤類、抗脂漏剤類、抗フケ剤類、抗ざ瘡剤類、および皮膚の分化および／または増殖および／または色素沈着を調節する薬剤類から選択される少なくとも1つの薬剤を、さらに含有してなることを特徴とする請求項12ないし19のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項21】 化粧品的、製薬的および／または皮膚科学的に許容可能な媒体が、水性、油性または水-アルコール溶液、油中水型エマルジョン、水中油型エマルジョン、マイクロエマルジョン、水性ゲル、無水ゲル、漿

液または小胞分散液類であることを特徴とする請求項12ないし20のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項22】 化粧品的に許容可能な媒体に、少なくとも1つのCGRPアンタゴニストを含有せしめてなる組成物を、皮膚、頭皮および/または粘膜に適用することを特徴とする神経性由来の皮膚の赤みの美容処理方法。

【請求項23】 化粧品的に許容可能な媒体に、少なくとも1つのCGRPアンタゴニストを含有せしめてなる組成物を、皮膚、頭皮および/または粘膜に適用することを特徴とするしゅさおよび/または離散性紅斑の美容処理方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、特に、しゅさおよび/または離散性紅斑を治療するために局所適用される、化粧品用、製薬用、または皮膚病用の組成物の調製において、または調製するために、CGRP（カルシトニン遺伝子から誘導されるペプチド：Calcitonin Gene Related Peptide）のアンタゴニストを使用することに関する。

【0002】さらに、該組成物は、局所、摂取または注射により、しゅさまたは離散性紅斑を治療するものである。

【0003】

【従来の技術】しゅさは、頬骨、前頭部および鼻等、顔の広い部分に生じる紅斑、前頭部、鼻および頬に起こる過漏脂症（hyperseborrhoea）、およびざ瘡様膿疱を有する伝染要素を特徴とする皮膚病である。

【0004】さらに、これらの徴候は、赤らんだり、かゆい、むずかゆいといった自覚的な感覚、火傷または炎症感、刺すような痛み、ヒリヒリするような痛み、不快感、圧迫感などが現れることを特徴とする、神経性要素、すなわち、顔および首の皮膚の過反応に関する。

【0005】これら過反応の徴候は、種々の要因、例えば、食物、熱い飲料類またはアルコール飲料類の摂取、急激な温度変化、熱、特に紫外線または赤外線にさらされること、低い相対湿度、激しい風または気流（扇風機、空調装置）にさらされること、界面活性剤類、刺激性のある皮膚病用局所用剤類（レチノイド類、過酸化ベンゾイル、アルファヒドロキシ酸類など）の適用、または特に刺激物として公知でないある種の化粧品類の使用により誘発される。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】今日までに、これらの徴候を誘発するメカニズムは十分には知られておらず、しゅさは、活性剤類、例えば、抗漏脂剤類、および抗伝染剤類、例えば、過酸化ベンゾイル、レチン酸、メトロニダゾール、またはサイクリン（cycline）類で治療されている。このものは、伝染病および過漏脂症には作用

するが、この病気、特に、皮膚の過反応および赤くなることの神経性要素を治療することは不可能であった。

【0007】同様に、離散性紅斑に現れる赤みの治療は、未だなかった。離散性紅斑は、感情により生じ、顔および肩が赤くなるという特徴があり、これは痒み（むずむずした痒み）を伴う。この病気は、経験したものにとっては、非常に刺激的なものであり、今日まで、高血圧を治療するために使用され、多数の禁忌を有する、強い薬剤類、ベーター遮断薬でのみ治療されていた。

【0008】よって、しゅさまたは離散性紅斑のある皮膚の過反応状態、および皮膚の赤みを治療することが必要とされている。

【0009】

【課題を解決するための手段および発明の実施の形態】本発明の主題は、厳密には、これらの病気を治療するために、一または複数のCGRPアンタゴニスト類を使用することにある。

【0010】CGRPは、神経末端により放出および生成されるポリペプチドである。CGRPは、呼吸系および炎症性の病気、アレルギー性の病気、ある種の皮膚病、例えば湿疹、痒疹に関連している。

【0011】しかしながら、今日まで、神経性由来の皮膚の赤みを治療するために、それらを使用することは、誰も考えなかった。

【0012】本出願人は、CGRPアンタゴニストを使用することで、皮膚の赤みの予防および/または治療効果を得ることが可能になることを見出した。

【0013】よって、本発明の主題は、神経性由来、特に神経ペプチド類の放出による皮膚の赤みの治療用の、化粧品用、製薬用、または皮膚病用の組成物において、またはその組成物を調製するために、少なくとも1つのCGRPアンタゴニストを使用することにある。

【0014】さらに、本発明の主題は、しゅさおよび/または離散性紅斑の治療用の、化粧品用、製薬用、または皮膚病用の組成物において、および/またはその組成物を調製するために、少なくとも1つのCGRPアンタゴニストを使用することにある。

【0015】一または複数のCGRPアンタゴニスト類を含有する組成物類を適用することにより、しゅさおよび離散性紅斑の双方に現れる赤みを著しく減少させることができ、また完全に消失させることさえできる。

【0016】よって、CGRPアンタゴニストは、今日まで治療されなかった、これらの病気の神経性要素に作用して、伝染要素、特にしゅさを治療するために、今日まで使用されている活性剤類の効力を補強する。

【0017】本発明の組成物は、局部経路、すなわち、局所的または皮下および/または皮内注射によるか、または全身性または全身経路、すなわち、経口的および/または筋内注射により適用される。好ましくは、局所的に適用される。

【0018】また、本発明の主題は、皮膚、頭皮および／または粘膜に適用される、化粧品的、製薬的および／または皮膚科学的に許容可能な媒体に、少なくとも1つのCGRPアンタゴニストを含有せしめてなることを特徴とする、神経性由来の皮膚の赤みを治療するための、化粧品用、製薬用および／または皮膚病用組成物にある。

【0019】さらに、本発明の主題は、皮膚、頭皮および／または粘膜に適用される、化粧品的、製薬的および／または皮膚科学的に許容可能な媒体に、少なくとも1つのCGRPアンタゴニストを含有せしめてなることを特徴とする、しゅさおよび／または離散性紅斑を治療するための、化粧品用、製薬用および／または皮膚病用組成物にある。

【0020】局所適用を意図した本発明の組成物は、化粧品的、製薬的および／または皮膚科学的に許容可能な媒体、すなわち、皮膚、爪、粘膜、組織および髪と融和性のある媒体を含有する。サブスタンスPアンタゴニストを含有する組成物を、顔、首、髪、粘膜および爪、主なヒダまたは皮膚領域の他の部分に、局所的に適用してもよい。

【0021】本出願人は、CGRPアンタゴニストを、CGRPと結合するレセプターを抑制、または感覚神経繊維類によるCGRPの放出および／または合成を抑制可能な、任意の有機または無機分子であると定義している。

【0022】ある物質が、CGRPアンタゴニストであると認められるには、次の特徴：CGRPに拮抗する製薬的活性を有する、すなわち、次に示すテストの少なくとも1つに対して、干渉性の製薬的応答を誘発すべきものを満たさなければならない。ここで、前記テストとは、

—拮抗物質は、カプサイシンにより誘発される血管拡張を低減させなければならない、および／または、

—拮抗物質は、感覚神経繊維類によるCGRPの放出を抑制しなければならない、および／または、

—拮抗物質は、CGRPにより誘発される、平滑筋の収縮を抑制しなければならない、というものである。

【0023】アンタゴニストは、さらに、CGRPレセプター類に対する親和性を有したものでなければならない。

【0024】本発明において、例えば、CGRP 8-37、抗CGRP抗体を、CGRPアンタゴニストとして使用することができる。

【0025】本発明の組成物類において、CGRPアンタゴニストは、好ましくは、組成物の全重量に対して、0.000001～10重量%の範囲内、特に、0.0001～5重量%の範囲内の量で使用される。

【0026】CGRPアンタゴニストは、有利には、一または複数の、他の神経ペプチドのアンタゴニスト類、

例えば、サブスタンスPアンタゴニスト類、および／または、一または複数の炎症媒介アンタゴニスト類、例えば、ヒスタミンアンタゴニスト類、インターロイキン1(IL1)アンタゴニスト類、および腫瘍壊死因子アルファ(TNF α)アンタゴニスト類と組み合わせられてもよい。

【0027】よって、本発明の主題は、化粧品的、製薬的および／または皮膚科学的に許容可能な媒体に、少なくとも1つのCGRPアンタゴニスト、および少なくとも1つの他の神経ペプチドのアンタゴニスト、および／または少なくとも1つの炎症媒介アンタゴニストを含有せしめてなる、皮膚の赤みを治療するための、化粧品用、製薬用、および／または皮膚病用組成物にある。

【0028】CGRP以外の神経ペプチドのアンタゴニストは、サブスタンスPアンタゴニストが好ましい。

【0029】サブスタンスPは、神経末端により放出および生成されるポリペプチドであり、表皮および真皮のフリーの神経末端から得られるタキキニン類の一種である。サブスタンスPは、特に、痛みの伝達、および中枢神経系の病気、例えば、不安、精神分裂病、呼吸系および炎症性の病気、胃腸の病気、リウマチ、ある種の皮膚病、例えば湿疹、乾癬、じんま疹および接触性皮膚炎に関連している。

【0030】ある物質が、サブスタンスPアンタゴニストであると認められるには、次の特徴：

—サブスタンスPに拮抗する製薬的活性を有する、すなわち、次の2つのテストの少なくとも1つに対して、干渉性の製薬的応答を誘発すべきものを満たさなければならない。ここで、前記テストとは、

—拮抗物質は、カプサイシンまたは逆行性の神経刺激作用により誘発される、血管壁からの血漿の浸出を減少させる、

—拮抗物質は、サブスタンスPの投与により誘発される、平滑筋の収縮を抑制する、か否かというものである。

【0031】サブスタンスPアンタゴニストは、さらに、タキキニンNK1レセプター類に対する選択的親和性を有してもよい。

【0032】本発明のサブスタンスPアンタゴニストは、レセプターとして機能する、すなわち、サブスタンスPの放出および／または合成を阻害することができ、また、その結合の防止および／またはその作用の調製を可能にする。

【0033】本発明のサブスタンスPアンタゴニストは、サブスタンスプレセプターアンタゴニストであることが好ましい。

【0034】本発明のサブスタンスPアンタゴニストは、ペプチド類または非ペプチド誘導体類、さらに厳密には、窒素、硫黄、または酸素を含有する複素環を含有するもの、またはベンゼン環に直接または間接的に結合

している窒素原子を含有する窒素含有化合物類から選択することができる。

【0035】例えば、サブスタンスPに拮抗するペプチドとしてセンチド (sendide) およびスパンチドII (spanptide II) が、本発明において使用可能である。

【0036】また、本発明で使用可能なペプチドとしては、米国特許第4472305号、米国特許第4839465号、欧州特許公開第101929号、欧州特許公開第333174号、欧州特許公開第336230号、欧州特許公開第394989号、欧州特許公開第443132号、欧州特許公開第498069号、欧州特許公開第515681号、欧州特許公開第517589号、国際特許公開第92/22569号、英国特許公開第2216529号公報に記載されているものを挙げることができる。

【0037】本発明で使用可能な非ペプチドのサブスタンスPアンタゴニスト類としては、特に、複素環化合物類、特に、窒素、硫黄または酸素を含有する複素環化合物類、またはベンゼン環に直接または間接的に結合している窒素原子を含有する化合物類を挙げることができる。

【0038】本発明で使用可能な複素環化合物としては、次の公報：欧州特許公開第360390号、欧州特許公開第429366号、欧州特許公開第430771号、欧州特許公開第499313号、欧州特許公開第514273号、欧州特許公開第514274号、欧州特許公開第514275号、欧州特許公開第514276号、欧州特許公開第520555号、欧州特許公開第528495号、欧州特許公開第532456号、欧州特許公開第545478号、欧州特許公開第558156号、国際特許公開第90/05525号、国際特許公開第90/05729号、国際特許公開第91/18878号、国際特許公開第91/18899号、国際特許公開第92/12151号、国際特許公開第92/15585号、国際特許公開第92/17449号、国際特許公開第92/20676号、国際特許公開第93/00330号、国際特許公開第93/00331号、国際特許公開第93/01159号、国際特許公開第93/01160号、国際特許公開第93/01170号、国際特許公開第93/06099号、国際特許公開第93/09116号および国際特許公開第94/08997号に記載されているものを挙げることができる。特に、少なくとも1つの窒素含有複素環を含有する化合物としては、2-トリシクリル (tricyclyl) -2-アミノエタン誘導体、スピロラクタム (spirolactam) 誘導体、キヌクリジン誘導体、アザサイクリック (azacyclic) 誘導体、アミノピロリジン誘導体、ピペリジン誘導体、アミノアザ複素環 (aminoazaheterocycle)、イソインドール誘導体が挙げられる。

【0039】ベンゼン環に直接または間接的に結合して

いる窒素原子を含有する化合物類としては、次の公報：欧州特許公開第522808号、国際特許公開第93/01165号に記載されてるものを挙げることができる。

【0040】本発明で使用可能な炎症媒介アンタゴニスト類としては、ジエチレンジアミン誘導体類、例えば、シンナリジン (cinnarizine) およびサイクリジン (cyclizine)；アミノプロパン誘導体類 (デキサクロルフェニラミン：dexchlorpheniramine、トリプロリジン：triprolidine)；フェノチアジン誘導体類 (アリメマジン：alimemazine、プロメタジン)；オーラノフィン (auranofin)；リソフィリン (lisophyline)；A802715；スルファサラジン；セチリジン (cetirizine) HCl；ロラチジン (loratidine)；エสบアティン (esbatine)；セタステイン (setastine) HClを挙げることができる。

【0041】具体的には、サブスタンスPアンタゴニスト類および炎症媒介アンタゴニスト類は、組成物の全重量に対して0.000001~10重量%の範囲内の量、好ましくは、0.0001~5重量%の範囲内の量で使用するすることができる。

【0042】本発明の組成物類は、全て、使用経路（注射、経口、局所経路）により、通常使用される製薬の形態とすることができる。

【0043】局所適用用の組成物は、特に、適用に際して通常使用される製薬の形態、例えば、水性、水-アルコール、または油性溶液類、ローションまたは漿液型の分散液類、水性、無水または親油性のゲル類、水相に油相を分散させる (O/W)、または逆 (W/O) によって得られるミルク型の液体または半液体状の濃度のエマルジョン類、クリームまたはゲル型の希薄、中程度または濃い濃度のエマルジョン類または懸濁液類、またはマイクロエマルジョン類、マイクロカプセル類、微小粒子類、またはイオン性および/または非イオン性の小胞分散液類の形態で提供できる。これらの組成物類は、通常の方法で調整される。

【0044】また、該組成物は、水性、アルコールまたは水-アルコール溶液類の形態、またはクリーム類、ゲル類、エマルジョン類またはフォーム類の形態、または加圧下にて噴霧剤を含有するエアゾール組成物類の形態で、髪に使用することもできる。

【0045】注入可能な組成物類は、水性または油性のローションの形態、または漿液の形態とすることができる。

【0046】経口的に使用される組成物類は、カシエー剤類、ゼラチンカプセル類、シロップ類または錠剤類の形態とすることができる。

【0047】本発明の組成物類の種々の成分の量は、考慮される分野において従来より使用されている量である。

【0048】これらの組成物類は、通常、顔、手、脚、主要な解剖学上のヒダまたはボディ用の、保護、トリートメントまたは手入れ用クリーム類、保護またはトリートメント用のボディミルク類、皮膚または粘膜の手入れ用のフォーム類、ゲル類、またはローション類、例えば、洗浄用または殺菌用ローション類、入浴用組成物類、殺菌剤を含有する組成物類を構成する。

【0049】また、組成物類は、石鹸類またはクレンジングバー類を構成する固体の調製物類とすることもできる。

【0050】本発明の組成物類の種々の成分の量は、考慮される分野において従来より使用されている量である。

【0051】本発明の美容処理方法は、特に、上述した化粧品用または衛生用組成物類を、これらの組成物類を使用するための通常の技術により、適用するものであってよい。例えば：皮膚、頭皮および／または粘膜に、ミルク類、ローション類、漿液類、ゲル類またはクリーム類を適用する。

【0052】本発明の組成物がエマルションである場合、油相の割合は、組成物の全重量に対して5～80重量%、好ましくは5～50重量%である。エマルションの形態の組成物に使用される油類、乳化剤類、共乳化剤（co-emulsifying agent）類は、従来より、化粧品の分野で使用されているもののなかから選択される。乳化剤と共乳化剤は、組成物の全重量に対して0.3～30重量%、好ましくは0.5～20重量%の範囲内の割合で組成物中に存在する。エマルションは、さらに、脂質小胞体を含有してもよい。

【0053】本発明の組成物が、油性ゲルまたは溶液の場合、油相は組成物の全重量に対して90重量%より大きくすることができる。

【0054】また、知られている方法で、本発明の化粧品用、製薬用または皮膚病用組成物は、当該分野で通常のアジュバント類、例えば、親水性または親油性のゲル化剤類、親水性または親油性の活性剤類、防腐剤類、酸化防止剤類、溶媒類、香料類、フィラー類、サンスクリーン剤類、殺菌剤、臭気吸収剤類および染料を含有してもよい。これら種々のアジュバント類の量は、考慮される分野において、従来より使用されている量、例えば、組成物の全重量に対して0.01～20重量%である。これらのアジュバント類は、その性質により、油相、水相および／または脂質小球体に取り込まれる。

【0055】本発明で使用可能な油類としては、鉱物性油類（流動ワセリン）、植物性油類（カリテバターの液状留分およびヒマワリ油）、動物性油類（ペルヒドロスクワレン）、合成油類（プルセリン油：Purcellin oil）、シリコーン油類（シクロメチコーン）およびフッ化油類（ペルフルオロポリエーテル類）を挙げることができる。また、脂肪アルコール類、脂肪酸類（ステアリ

ン酸）およびロウ類（パラフィンロウ、カルナウバロウまたはミツロウ）を、脂肪物質類として使用してもよい。

【0056】本発明で使用可能な乳化剤類としては、例えば、ステアリン酸グリセリル、ポリソルベイト（poly sorbate）60、およびガッテフォセ（Gattefosse）社からテフォース（Tefose）63（登録商標）の名称で販売されているPEG-6/PEG-32/ステアリン酸グリコールの混合物を挙げることができる。

【0057】本発明で使用可能な溶媒類としては、低級アルコール類、特に、エタノールおよびイソプロパノール、およびプロピレングリコールを挙げることができる。

【0058】親水性のゲル化剤類としては、カルボキシビニルポリマー類（カーボマー：carbomer）、アクリルコポリマー類、例えば、アクリラート/アルキルアクリラートのコポリマー類、ポリアクリルアミド類、多糖類、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、天然ゴム類およびクレール類を挙げることができ、また、親油性のゲル化剤類としては、変性クレール類、例えば、ベントーン類、脂肪酸の金属塩類、例えば、ステアリン酸アルミニウム、疎水性シリカ、またはエチルセルロースおよびポリエチレンを挙げることができる。

【0059】親水性の活性剤類としては、例えば、タンパク質またはタンパク質の加水分解物類、アミノ酸類、多価アルコール類、尿素、アラントイン、糖類および糖類誘導体類、水溶性ビタミン類、デンプンおよび植物抽出物類、特に、アロエベラ（Aloe vera）から抽出されたものを使用することができる。

【0060】親油性の活性剤類としては、レチノール（ビタミンA）およびその誘導体類、トコフェロール（ビタミンE）およびその誘導体類、必須脂肪酸類、セラミド類および精油類を使用することができる。

【0061】また、CGRPアンタゴニスト類は、とりわけ、皮膚病を治療および／または防止することを意図した活性剤類と組み合わせてもよい。このような活性剤類としては、例えば、

—皮膚の分化および／または増殖および／または色素沈着を調節する薬剤類、例えば、レチン酸およびそれらの異性体類、レチノールおよびそれらのエステル類、ビタミンDおよびそれらの誘導体類、エストロゲン類、例えば、エストラジオール、コウジ酸またはヒドロキノン；
—抗菌剤類、例えば、リン酸クリンダマイシン、エリスロマイシンまたはテトラサイクリン類の抗生物質類；
—駆虫剤類、特に、メトロニダゾール、クロタミトンまたはピレトリノイド類；
—抗真菌剤類、特に、イミダゾール類に属する化合物類、例えば、エコナゾール、ケトコナゾールまたはミコナゾールまたはそれらの塩類、ポリエーテル化合物類、例えば、アンホテリシンB、アリルアミン類の化合物類、例

えば、テルビナフィン (terbinafine)、またはオクト
 ピロックス (octopirox) ;
 -ステロイド系の抗炎症剤類、例えば、ヒドロコルチゾ
 ン、吉草酸ベタメタゾンまたはプロピオン酸クロベタゾ
 ール、または非ステロイド系の抗炎症剤類、例えば、イ
 ブプロフェンおよびそれらの塩類、ジクロフェナック
 (diclofenac) およびそれらの塩類、アセチルサリチル
 酸、アセトアミノフェン、またはグリシルレチン酸 ;
 -麻酔剤類、例えば、塩酸リドカインおよびそれらの誘
 導体類 ;
 -止痒剤、例えば、テナルジン、トリメブラジンまたは
 シプロヘプタジン ;
 -抗ウィルス剤、例えば、アキシロビル (acyclovi
 r) ;
 -角質溶解剤類、例えば、アルファーおよびベーターヒ
 ドロキシカルボン酸またはベーターケトカルボン酸類、
 およびそれらの塩類、アミド類またはエステル類、特

に、ヒドロキシ酸類、例えば、グリコール酸、乳酸、サ
 リチル酸、クエン酸および一般的な果実の酸類、および
 5-n-オクタノイルサリチル酸 ;
 -抗フリーラジカル剤類、例えば、アルファートコフェ
 ロールまたはそれらのエステル類、スーパーオキシド=
 ジスムターゼ類、ある種の金属キレート剤類またはアス
 コルビン酸およびそれらのエステル類 ;
 -抗脂漏剤類、例えば、プロゲステロン ;
 -抗フケ剤類、例えば、オクロピロックスまたはピリチ
 オン (pyrithione) 亜鉛 ;
 -抗さ瘡剤、例えば、レチン酸または過酸化ベンゾイ
 ル ; を挙げることができる。

【0062】

【実施例】次に、本発明の実施例を例証する。なお、こ
 れらの実施例においては、割合を重量%で示す。

【0063】

実施例1：顔用クリーム（水中油型エマルジョン）

CGRP 8-37	0.5%
ステアリン酸グリセリル	2%
ポリソルベイト60	1%
[アイシーアイ (ICI) 社から販売されている トウイーン (Tween) 60]	
ステアリン酸	1.4%
トリエタノールアミン	0.7%
カーボマー	0.4%
シクロメチコーン	8%
ヒマワリ油	12%
酸化防止剤	0.05%
防腐剤	0.3%
水	全体を100%にする量

【0064】

実施例2：乳化ゲル（水中油型エマルジョン）

シクロメチコーン	3%
プルセリン油	7%
[ドラゴコ (Dragoco) 社から販売]	
PEG-6/PEG-32/ステアリン酸 グリコール (ガッテフォセ社のテフォース63)	0.3%
CGRP 8-37	0.0001%
防腐剤	0.3%
カーボマー	0.6%
クロタミトン	5%
グリシルレチン酸	2%
エチルアルコール	5%
トリエタノールアミン	0.2%
水	全体を100%にする量

【0065】

実施例3：ゲル

AII-トランス-レチン酸	0.05%
---------------	-------

抗-CGRP抗体	0.05%
ヒドロキシプロピルセルロース	1%
[ヘルクレス (Hercules) 社から販売されているクルーセル エイチ (Klucel H)]	
酸化防止剤	0.05%
イソプロパノール	40%
防腐剤	0.3%
水	全体を100%にする量

【0066】実施例4：ゲル

含有する以外は、実施例3と同様のものである。

実施例4は、0.3%のセンジド (sendide) をさらに

【0067】

実施例5：クリーム（水中油型エマルジョン）

ステアリン酸グリセリル	2%
CGRP 8-37	0.02%
ポリソルベイト60	1%
(アイシーアイ社から販売されているトゥイーン60)	
ステアリン酸	1.4%
メトロニダゾール	0.5%
トリエタノールアミン	0.7%
カーボマー	0.4%
シクロメチコン	8%
ヒマワリ油	10%
酸化防止剤	0.05%
防腐剤	0.3%
水	全体を100%にする量

【0068】

実施例6：顔用クリーム（水中油型エマルジョン）

ステアリン酸グリセリル	2%
スパンチド (Spancide)	0.5%
抗-CGRP抗体	0.02%
ポリソルベイト60	1%
(アイシーアイ社から販売されているトゥイーン60)	
ステアリン酸	1.4%
トリエタノールアミン	0.7%
カーボマー	0.4%
シクロメチコン	8%
ヒマワリ油	12%
酸化防止剤	0.05%
防腐剤	0.3%
水	全体を100%にする量

【0069】

実施例7：顔用クリーム（水中油型エマルジョン）

CGRP 8-37	0.25%
ステアリン酸グリセリル	2.00%
ポリソルベイト60	1.00%
(アイシーアイ社から販売されているトゥイーン60)	
ステアリン酸	1.40%
メトロニダゾール	1.00%

トリエタノールアミン	0.70%
カーボマー	0.40%
カリテパターの液状留分	12.00%
流動ワセリン	12.00%
酸化防止剤	0.05%
香料	0.50%
防腐剤	0.30%
水	全体を100%にする量

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

A 6 1 K 45/00

識別記号

A E D

庁内整理番号

F I

A 6 1 K 37/02

技術表示箇所

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.